

# 医薬品の元素不純物管理と試験法

(2021/7/30 Webinar開催)

---

Q&A集

## 「医薬品の元素不純物管理と試験法」

### 講演内容

#### 講演1：「医薬品の元素不純物管理と試験法」

北里大学薬学部 教授（日本薬局方原案検討委員会委員）加藤くみ子様

#### 講演2：「ICP-MSによる医薬品中元素不純物分析の実際 ～装置の運用のために考慮すべき事項～」

株式会社島津製作所 技術者

#### 講演3：「データインテグリティ対応を始めるためのポイント」

株式会社島津製作所 技術者

## Q&Aについて

- ・局方関連については、北里大学薬学部 加藤くみ子様にご回答いただきました。
- ・装置関連については、島津製作所 技術者の回答です。

# 局方関連

	質問	回答 *回答は発表者の個人的見解です
1	オプション2aで元素不純物のスクリーニングを行うとき、治験薬6ロットが同じロットの原薬の場合、別ロットの原薬を調査する必要はありますか。	原薬ロット間差も含め、原薬のリスクマネジメント評価に関する情報に応じてご判断されるとよいのではと思います。
2	通則34の解釈としては、製剤で不純物を管理することができるのであれば、原料そのものの管理は不要ということでしょうか。	原薬、添加剤等も、元素不純物についてのリスクアセスメントに基づく適切な管理を行うことが、製剤中に残留する元素不純物の適切な管理のために必要になると思います。
3	点鼻薬、点眼剤のPDE値は、どのように考えたらよろしいでしょうか。	表2.66-1は経口、注射、吸入剤ですが、〈2.66〉元素不純物の「3.経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類」に「他の投与経路のPDEが必要な場合には、通例、設定の起点として経口曝露時のPDE値を考慮し、意図する投与経路により投与したときに、元素不純物が局所作用を示すことが予想されるかどうかを評価する。」とございます。ICHQ3D「3.2 その他の投与経路」も参考になると思います。
4	原料の製造工程で使用された金属触媒は、製造メーカーから提出されるものでしょうか。	原薬の元素不純物のリスクアセスメント概要や結果等は、最終製品の元素不純物のリスクアセスメントを適切に実施する上で必要になるかと思しますので、これらの情報を提供していただくことが望めます。
5	申請時に設定PDE値の30%を超えないことを実証したとき、その後の定期試験は全く必要ないのか。 その後、製造工程が変更とならない限り、再度元素不純物試験を実施することはないのか。	〈2.66〉「8. ライフサイクルマネジメント」には「例えば、合成経路、添加物の供給者、原料、設備・器具、容器施栓系又は施設の変更などがあった場合は、当該元素不純物に関して設定された管理方法も含め、既存のリスクアセスメントを再評価すべきである。」とございます。また令和2年12月28日事務連絡「医療用医薬品に係る元素不純物の取り扱いに関する質疑応答集（Q&A）」のQA8が参考になるかと思います。

## 局方関連

	質問	回答 *回答は発表者の個人的見解です
6	局方の元素不純物の表2.66-2に「リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素」が推奨事項が示されているが、ここで“不要”と記載されている元素については、意図的に添加されなければ、リスクアセスメントの対象とないでよいか。	〈2.66〉に記載の通りかと思いますが、例えば、製造設備・器具や容器施栓系の組成成分であることが既知である場合など、必要に応じて適切にリスクアセスメントを行うことが望ましいと思います。
7	濃度限度値は $\mu\text{g/g}$ の単位ですが、液体の製剤の場合、 $\mu\text{g/mL}$ などとして評価してもよいのでしょうか。一日投与量が $\text{〇〇mL}$ として計算。	重量を用いると思います。
8	ガイドライン通知のリスクアセスメントプロセス等に用いられている、「一貫して」との意味合いについて教えてください（資料P26関連）。これは「恒常的に」「定常的に」等の意味合いとの理解でよろしいでしょうか。またその場合、「定常的」とは、確認するロット数の目安、或いはそれ以外に考慮すべき事項などもあるのでしょうか。	そのような意味合いで宜しいかと思いますが、ばらつき等を考慮する必要があるかと思しますので、具体的な数値等をお示しすることは難しいです。
9	ICH-Q3Dは期限付きの厳しい管理ですが、ICHQ3Cはその印象をうけません。評価の考え方は変わらないのでしょうか。	ご質問に関するICHQ3CとICHQ3Dの差異についてはお答えが難しいです。
10	固形製剤の一次包装も評価する必要がありますか。	包装との間で生じ得る相互作用に関する科学的理解に基づき、リスクアセスメントを行う必要があると思います。令和2年12月28日事務連絡「医療用医薬品に係る元素不純物の取り扱いに関する質疑応答集(Q&A)」のQA25もご参考になるかと思えます。
11	原薬に加え、医薬品容器やデバイス(医療機器)の金属プロファイルも必要ですか？	製剤の製造において、元素不純物の混入起源は原薬だけでなく容器やデバイスから原薬や製剤中に移行する可能性も考えられます。これらの金属プロファイルの情報は、潜在的な元素不純物の混入源を明確にする上で、重要だと思えます。

## 局方関連

	質問	回答 *回答は発表者の個人的見解です
12	直線性はJPで真度の要件を満たす、と記載されてますが、0.5～1.5(J)の3濃度で申請を行っても問題ないでしょうか。	〈2.66〉の「2.2.1 真度」には「添加された標準物質の試料調製後の濃度は、0.5-1.5Jの範囲にあり、少なくとも異なる3濃度を含まなければならない」とございます。なお、「妥当である場合には、元素不純物含量の評価目標に応じてバリデーションの方法及び基準値を変更してもよい」とございます。
13	製剤メーカーから1日最大投与量の情報が得られない場合は、原薬・添加物等の評価はオプション1で行うことが適切なのでしょうか？	原薬や添加剤の摂取量が不明である場合は、オプション1を使用し、一日摂取量10gとしたときの評価が望ましいと思います。
14	構成成分評価の場合、製造設備の情報から、製造設備由来の混入がないということをどのように言えばよろしいのでしょうか。	製剤構成成分に接触する製造設備や器具の構成要素の組成に関する知識・情報に基づいて評価していくと思います。類似した一連の製造プロセス及び工程を用いるその他の製剤に係るリスクアセスメントの結果を活用することもできると思います。
15	試験手順の試料原液、試料溶液について、液体試料は酸などを添加し、測定できる状態にした液が試料原液という取り扱いになるのでしょうか。それとも液体試料そのものが試料原液という取り扱いでしょうか。または、『規定するバリデーション基準を満たすのであれば他の分析手順を用いることもできる。』とあるので、要件を満たしていれば用語の定義について気にする必要はないのでしょうか。	2.66に記載の通り、試料原液は「1. 試料調製法」に従い調製したものになるかと思います。
16	構成成分評価の場合、製造設備由来の混入について、どのようにRAすればよろしいでしょうか。添加剤や原薬との接触箇所にはSUSが多く用いられており、そこからの混入がないと言うには、管理やメンテナンスから説明することになりますでしょうか。よろしくお願いたします。	製剤構成成分に接触する製造設備や器具の構成要素の組成に関する知識・情報に基づいて評価していくと思います。類似した一連の製造プロセス及び工程を用いるその他の製剤に係るリスクアセスメントの結果を活用することもできると思います。



# 局方関連

	質問	回答 *回答は発表者の個人的見解です
17	<p>1. 規格値の数値の取り扱いについて 規格値が15.0%であった場合の数値の扱いは、下記のどちらが正しいのでしょうか？</p> <p>a. 小数点以下2桁を表示（小数点以下3桁を切り捨て） b. 小数点以下2桁を表示（小数点以下3桁を四捨五入）</p> <p>2. システム適合性の要件 装置の稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性用溶液から得られた結果を比較する。 適合基準：両システム適合性試験溶液間の偏差が20%以下 この偏差の式は下記のどちらが正しいのでしょうか？</p> <p>a. <math>(\text{測定前の値} - \text{測定後の値}) / (\text{測定前と後の平均値})</math> b. <math>(\text{測定前の値} - \text{測定後の値}) / (\text{測定前の値})</math></p>	<p>1. 数値の取り扱いについては JP18の通則25や、第十八改正日本薬局方原案作成要領の2.2をご参照ください。</p> <p>2. 測定前の値に対する測定後の値の偏差ですので、<math>(\text{測定後の値} - \text{測定前の値}) / (\text{測定前の値})</math> になるかと思えます。</p>
18	<p>現状、坐薬のPDE値はどのように考えたらよいでしょうか。 坐薬に関しても元素不純物管理は必須との認識でよろしいですか。</p>	<p>適用範囲は、令和2年12月28日付発出薬生薬審発第1228第7号「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」をご参照ください。座薬のPDE値は表2.66-1にございませんが、2.66の「3.経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類」に「他の投与経路のPDEが必要な場合には、通例、設定の起点として経口曝露時のPDE値を考慮し、意図する投与経路により投与したときに、元素不純物が局所作用を示すことが予想されるかどうかを評価する。」とございます。ICHQ3D「3.2 その他の投与経路」も参考になると思えます。</p>

# 装置関連

	質問	回答
1	水銀標準溶液の直線性がうまくひけない要因は何が考えられますか。	水銀 (Hg) の安定化のためには塩酸を加える必要があります。一例としては、12Mol/L塩酸を0.5mL/50mLで調製します。
2	ICP-MS ライセンス数に制限はあるのですか。	ICPMSと共にご購入頂く制御ソフトウェア (LabSolutions ICPMS) は、1台のPCにのみインストールして頂けます。再解析用として2台目のPCにインストールされる場合には、二次使用ライセンスをお買い求めください。
3	ICP-MS測定の実データはPDF等の加工できない形式で取り出されるのでしょうか。あるいは、加工可能なエクセル形式でしょうか。	生データは、LabSolutions ICPMSの独自形式のデータファイル (拡張子 .imd) として保存されます。
4	メスアップはフラスコではなく遠沈管でもよいのでしょうか。	PP製容器のうち、Webinar内で説明していましたが50mL用DigiTUBEの目盛りは、ASTM Standard E1272 ClassA(±0.25mL)の保証となります。参照：ジーエルサイエンス株式会社のWebサイト <a href="https://www.gls.co.jp/product/spe_accessories/metal_analysis_accessory/01028.html">https://www.gls.co.jp/product/spe_accessories/metal_analysis_accessory/01028.html</a> また、重量法で定容する方法もとれます。
5	樹脂製の器具の洗浄や保管はどのような方法が適しているのでしょうか。器具の汚染を保證するデータの確認方法。	PP製容器の洗浄方法がジーエルサイエンス株式会社のWebサイトに掲載されています。 <a href="https://www.gls.co.jp/pdf/digitubes_washing.pdf">https://www.gls.co.jp/pdf/digitubes_washing.pdf</a> 器具などは、使用直前に超純水での洗浄をお勧めします。その後、処理ブランク試料 (試料以外は、試料の調製と同様の酸、処理過程を行う) を作製し、使用する器具や前処理によるコンタミネーションを確認してください。

## 装置関連

	質問	回答
6	実際の製剤の濃度域を、ICP-MSの検出限界はどの程度カバーできているのでしょうか。	多くの製剤でカバーできます。 希釈率が数百倍になる場合でも十分カバーできます。 例として、発表資料P.16に試料を250倍希釈した場合の検出限界と目標濃度を示しております。
7	混入原因追跡とは具体的にどんな分析になるのでしょうか。	製剤の構成成分ごとの確認、製造工程での汚染の確認など、個別に分解して計測することにより、元素不純物がどの要因によるものかを特定します。
8	バナジウムのICP-MSでの元素不純物試験において、他の測定元素も考慮して製剤0.1gに対して、硝酸の他に、塩酸0.5mL/50mLを添加して前処理、測定を行っている。コリジョンガスとしてヘリウムを使用しているが、標準液－製剤の試料溶液間のイオンカウント値を比較すると、製剤の試料溶液が低値となり、定量結果がマイナス側に振られる。バナジウムはClによる干渉があると思われるが、この傾向を見ると、製剤中に含まれるマトリックス（ナトリウム等）によりイオン化効率に変化し、Clの干渉が抑えられているように思える。 注射剤、吸入剤ではPDE値が低いため、検量線の濃度も低い。 こういった事象に対しての知見をお持ちであれば、伺いたい。	$^{51}\text{V}$ には、 $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}$ の多原子イオンの干渉が考えられます。 $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}$ の干渉は他の多原子イオンの干渉と挙動が異なり、通常のコリジョンセル条件では干渉を除去しきれないことがあります。現在の測定条件で、検量線Blank試料中の $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}$ の由来のBGが大きい場合は、干渉除去が不十分ですので、V測定のためのコリジョンセル条件の設定を推奨いたします。



## 装置関連

	質問	回答
9	内標準はどのように選択すればよろしいでしょうか。	<p>以下のような元素が内標準元素として選択されます。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 試料中に検出されない もしくはごく微量</li><li>・ 測定元素にスペクトル干渉を与えない</li><li>・ 測定元素、共存元素からのスペクトル干渉を受けない</li><li>・ 測定元素と挙動が同一であること (測定元素の質量数に近い もしくは 測定元素とイオン化率が近い)</li></ul> <p>医薬品分析では<sup>209</sup>Bi, <sup>205</sup>Tl, <sup>156</sup>Tb, <sup>128</sup>Te, <sup>115</sup>In, <sup>89</sup>Y, <sup>71</sup>Ga, <sup>9</sup>Beなどがよく用いられ、基本的には測定元素と質量数が近いものを内標準元素として選択します。</p>
10	プラズマのモードでエコモードがあるという話でしたが、感度は変わらないのでしょうか。 また、どのような場合に使用するのを想定しているのでしょうか。	<ul style="list-style-type: none"><li>・ プラズマの点灯直後は30分程度の安定化時間をとっていただいてから分析の開始を推奨しています。</li><li>・ ECOモード条件 (Ar : 5L/min) での分析は行いませんが、一連のバッチ分析の合間など、分析をしていないときに通常条件の約半分のArガス流量のプラズマでArガスの消費を抑えるモードです。再度分析を開始する際には、通常Arガス条件に戻し即座に分析を開始することができます。</li></ul>